

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 — N° 182

**CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE
DES PHÉNOMÈNES D'AUTO-IMMUNISATION
AU NIVEAU DU POUMON**

(Application au syndrome d'HAMMAN-RICH)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Octobre 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean KINTS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 21 juin 1935, à PARIS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1960

CONTRIBUTION EXPERIMENTALE A L'ETUDE
DES PHENOMENES D'AUTO-IMMUNISATION
AU NIVEAU DU POUMON
(APPLICATION AU SYNDROME D'HAMMAN - RICH.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553627_0076

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 — N° 182

**CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE
DES PHÉNOMÈNES D'AUTO-IMMUNISATION
AU NIVEAU DU POUMON**

(Application au syndrome d'HAMMAN-RICH)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Octobre 1960

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean KINTS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 21 Juin 1935, à PARIS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1960

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE - Doyen M. H. HERMANN
Correspondant de l'Institut
Assesseur M. M. LEVRAT.
Professeurs Honoraires : MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Clinique urologique	CIBERT.	Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	PONTHUS (dét à Beyrouth).	Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	X...	Pharmacie et pharmacologie	DREVON.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE.	Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardiovasculaires	FROMENT.	Clinique dermatologique et syphilitigraphique	THIERS.
Clinique médicale A	CROIZAT.	Clinique de pneumo-physiologie	BRUN.
Chimie biologique et médicale.	ENSELME.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL J.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.	GUILLEMINET.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD P.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Médecine du travail	BOURRET.	Thérapeutique	GIRARD M.
Clinique médicale	LEVRAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique stomatologique	DUCLOS.	Histologie	KEHL.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine MM. BERGER.
Technologie Pharmaceutique DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSILLON.	Physiologie	MM. CIER J.-F.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CHATONNET.
Bactériologie	BERTOYE A.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie	MM. PERROT.	Histologie	MM. DUMONT L.
Anatomie pathologique	FEROLDI.	Hygiène	THIVOLET J.
Pharmacie et Pharmacologie	CIER A.	Parasitologie	GARIN J.P.
Chimie biologique et médicale.	CREYSSSEL R.	Physique	MORET.
Anatomie	DUROUX.	Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.
Thérapeutique	BRETTE.		

AGREGES EN EXERCICE

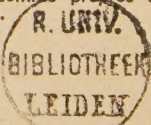
Neuro-chirurgie	MM. LECUIRE.	Chirurgie générale	MM. MICHAUD.
Cardiologie	GONIN.	Maladies infectieuses	MONNET.
Obstétrique	MATHIEU J.	Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.
Orthopédie	MARION Joseph.	Stomatologie	FREIDEL.
Propédeutique médicale	PONT.	Médecine générale	PLAUCHU.
Pathologie médicale	VIGNON.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie chirurgicale	REVOL Louis.	Médecine légale	COLIN.
	JAUBERT	Neurologie	GUYOTAT.
	de BEAUJEU.	Obstétrique	DUMONT Martial
Médecine générale	TRAERER.	Urologie	DURAND Louis.
Pathologie chirurgicale	GUILLEMIN.	Chirurgie générale	FRANCILLON.
Electro-radiologie	PAPILLON.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Obstétrique	BURTHIAULT.	Chirurgie générale	de MOURGUES.
Pédiatrie et Puériculture	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	SAUBIER.
Médecine générale	GUINET.	Dermatologie	COLOMB.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT.	Médecine du Travail	TOLOT.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Neurologie et Psychiatrie	SCHOTT.
		Ophtalmologie	BONAMOUR.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. P. GIRARD ;

Assesseurs : MM. BERTOYE, MONNET et DESPIERRES.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A MA GRAND-MERE

Avec toute ma reconnaissance et
mon affection.

A MON PERE, A MA MERE

Leur vie sera toujours pour moi
un exemple.

Qu'ils veuillent bien trouver ici un
modeste témoignage de mon affec-
tion et de ma reconnaissance pour
m'avoir permis d'accéder à cette car-
rière.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul GIRARD

Professeur de Pathologie générale et expérimentale

Il nous a permis de réaliser ce travail dans son laboratoire. Il a consacré un temps précieux à l'examen de nos préparations anatomo-pathologiques.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir présider le jury de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BERTOYE

Monsieur le Professeur Agrégé MONNET

Monsieur le Professeur Agrégé DESPIERRES

Ils nous ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'ils soient assurés de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur VIALLIER

A qui nous devons l'inspiration de cet ouvrage. Il nous a toujours accueilli avec une cordiale sympathie à la faculté et dans son laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon où il nous a permis d'utiliser sa documentation tout en nous apportant l'appui précieux de son expérience et de ses connaissances.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance et de notre profond attachement.

A Monsieur le Médecin Colonel PROTAR
Electroradiologiste des hôpitaux militaires
Médecin-chef de l'hôpital militaire Des Genettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé militaire

Nous avons bénéficié de son enseignement au début de nos études.

Nous avons pu apprécier ses qualités professionnelles et sa grande bonté.

Nous l'assurons de notre plus profond respect.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel FERRAND

Médecin des hôpitaux de l'armée
Chef du Service de Médecine Générale
de l'hôpital militaire Des Genettes

Nous avons passé deux semestres dans son service. Il a toujours fait preuve à notre égard d'une extrême bienveillance et a contribué à notre formation médicale.

Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel BOUCHER

Spécialiste des hôpitaux de l'Armée
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'hôpital militaire Des Genettes

Nous avons pu admirer son enthousiasme médical et la clarté de son enseignement dont nous garderons le meilleur souvenir.

Respectueux hommages.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel MOREL
Médecin des hôpitaux militaires

A Monsieur le Médecin Commandant FELIX
Médecin des hôpitaux militaires
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

A Monsieur le Médecin Commandant ROUMAGOUX
Pneumo-Phthisiologue des hôpitaux militaires

A Monsieur le Médecin Commandant CANAL
Médecin anesthésiologiste
Assistant de Biologie Clinique

Nous avons travaillé sous leur direction. Nous leur exprimons notre reconnaissance.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A NOS MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MESSIEURS LES MEDECINS ASSISTANTS
DU SERVICE DE MEDECINE GENERALE
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DES GENETTES

A TOUS NOS CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE
A L'ELABORATION DE CETTE THESE

INTRODUCTION

Dans le cadre des fibroses pulmonaires, il en existe certaines dites essentielles ou qualifiées telles, soit parce que leur lenteur d'évolution a fait oublier l'épisode pathologique initial, soit parce que d'étiologie encore inconnue.

Ces maladies sont un sujet d'investigation à l'ordre du jour en pneumologie. Elles revêtent deux grandes formes :

— les unes sont diffuses à travers tout le parenchyme pulmonaire ;

— les autres sont des atteintes localisées, microscopiquement du moins, réalisant radiologiquement des aspects pseudo-tumoraux. Nous éliminons ces dernières de notre étude n'étant vraisemblablement que la réalisation localisée d'un processus général, et de conséquences moindres.

Dans un certain nombre de cas, ces fibroses diffuses sont d'évolution progressive sans que le praticien puisse les enrayer par la thérapeutique actuelle. Les malades aboutissent inexorablement à la mort par asphyxie ou insuffisance cardiaque droite.

Le prototype de ces affections fut isolé par Hamman et Rich en 1935 à propos de trois observations. Ils en précisèrent par la suite les caractéristiques en 1944 lors d'une quatrième observation. Ces auteurs dénommèrent l'affection « fibrose intersticielle fulminante diffuse ». Le terme pouvant être expliqué par le fait que leurs premiers malades avaient consulté à un stade très avancé qui était celui de l'insuffisance cardiaque droite et qui,

par conséquent, précéda la mort de peu. En réalité il semble que ce soit un syndrome anatomiquement progressif dont la manifestation clinique est plus ou moins tardive.

A la suite d'Hamman et Rich, de très nombreux auteurs vinrent accroître le nombre des observations de ce syndrome qui porte actuellement le nom de « Syndrome d'Hamman-Rich ».

Du point de vue anatomo-pathologique il s'agissait d'une transformation fibreuse du parenchyme pulmonaire. Il semblait n'y avoir rien de commun avec ce qui avait été décrit jusque-là. C'était une prolifération diffuse du tissu conjonctif interstitiel avec retentissement secondaire sur la circulation de retour.

En réalité il paraît y avoir des différences minimes entre ce syndrome d'Hamman-Rich qui est l'expression majeure de la fibrose pulmonaire et les syndromes respiratoires survenant après certains épisodes infectieux aigus d'expression modérée.

Il est probable que le mécanisme pathogénique ne soit pas essentiellement différent dans l'un et l'autre cas comme cette distinction aurait pu le laisser croire.

Les théories pathogéniques proposées pour expliquer l'installation de la fibrose pulmonaire en général sont multiples.

C'est à la suite d'une série de travaux ayant attiré l'attention sur le rôle essentiel de l'auto-immunisation dans ces affections que nous nous sommes livrés au laboratoire de pathologie expérimentale à une expérimentation chez le rat dans le domaine de l'immunopathologie.

Toutefois avant d'exposer nos résultats, nous ferons un rappel clinique, anatomo-pathologique du syndrome d'Hamman-Rich.

PREMIERE PARTIE

DONNEES GENERALES

CHAPITRE PREMIER

DONNEES APPORTEES PAR LA CLINIQUE ET L'ANATOMO-PATHOLOGIE

A la suite des quatre observations d'Hamman et Rich, de nombreux auteurs ont publié à leur tour des cas de fibrose pulmonaire intersticielle diffuse.

En 1959, Kourilsky, Guy Decroix, Mme Verley, Guy Voisin et Yvonne Matossy dans le *Journal Français de Médecine et de Chirurgie thoracique* ont fait une synthèse clinique et anatomo-pathologique de ce syndrome à travers les 70 observations connues et à propos d'une observation personnelle.

C'est l'un des derniers travaux d'ensemble sur ce sujet.

Depuis, trois nouveaux cas ont été rapportés par R.-J. Carabasi dans la *Revue américaine de la Tuberculose* en 1959, et en 1960 à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* au cours de la séance du 26 février ; MM. Lamy, Frezal, Nezelof et Lortholary ont présenté un cas concernant une fillette de 13 ans.

I. — Aspect clinique

Il s'agit d'une affection survenant presque aussi fréquemment chez l'homme que chez la femme, légèrement plus chez l'homme. Il n'y a pas de notion d'âge particulière ; elle peut survenir chez le très jeune enfant, ce qui exclue d'emblée une affection dégénérative.

Dans la majorité des cas, Kourilsky a montré qu'on ne retrouve aucun antécédent respiratoire.

Le début peut être brusque ou progressif. Toujours selon le même auteur, le début brusque s'observerait dans un quart des cas.

Il semble qu'alors le sujet vienne consulter à l'occasion d'une complication, l'affection étant restée jusque-là latente ou ne s'étant manifestée que par une dyspnée minime qui n'a pas inquiété le malade à son début. Il peut s'agir soit d'une complication vraie : défaillance cardiaque droite, hémoptysies ; soit d'un épisode pathologique de révélation : tel une pneumopathie infectieuse laissant derrière elle un état dyspnéique persistant.

Dans trois quarts des cas, le début de l'affection est lent et insidieux. C'est le sujet qui vient consulter pour une gêne respiratoire progressive malgré les traitements désinfectants ou autres qu'il aura pu suivre. Cette dyspnée s'accompagne de cyanose, d'abord à l'effort, puis permanente. L'état général est rarement atteint et l'on ne note aucun des signes généraux.

Après un certain temps d'évolution plus ou moins long, on retrouve le tableau classique de toute pneumopathie chronique :

— hippocratisme digital ;

— expectoration constante avec une flore variée, due à des surinfections. Une seule fois des bacilles de Koch furent observés par Hamman et Rich. Il existait en effet chez ce malade une caverne tuberculeuse. Elle fut admise sans rapport avec la fibrose existante.

Au point de vue biologique, aucune caractéristique ; la vitesse de sédimentation elle-même est variable. A noter, dans quelques cas une hypergammaglobulinémie.

II. — Aspect radiologique

La radiologie caractérise déjà mieux cette maladie fibreuse pulmonaire.

Les lésions sont en général bilatérales, prédominantes aux bases et dans les régions préhilaires basses. La généralisation se fait au fur et à mesure de l'évolution.

Il faut cependant noter le cas rapporté par Heppleston en 1951 où le sujet est resté indemne de tout signe radiologique.

Kourilsky distingue trois types radiologiques :

- a) le type nodulaire diffus ;
- b) une seconde forme est constituée d'opacités également diffuses mais floues et homogènes, inégales ;
- c) Enfin il faut signaler que très exceptionnellement l'affection peut revêtir l'aspect pseudo-tumoral.

Dans certaines observations, les éléments voisins du parenchyme pulmonaire participent à ce syndrome. C'est ainsi que Hamman et Rich ont décrit dans leurs observations des épanchements pleuraux.

III. — Aspect anatomo-pathologique

Seuls les poumons revêtent un type lésionnel assez constant. La fibrose peut être macroscopiquement évidente dans un certain nombre de cas.

Du point de vue microscopique existe notamment une prolifération intersticielle du tissu conjonctif. Quant aux cellules incluses dans ce tissu, l'unité n'existe pas. On a pu retrouver des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages, peu de polynucléaires et des éosinophiles de manière inconstante.

Ce remaniement tissulaire aboutit à une modification structurale pulmonaire caractérisée par une hypertrophie considérable des cloisons interalvéolaires et donc une quasi disparition des alvéoles.

Etant donnée la longueur d'évolution du syndrome, il serait plus rationnel de reconstituer l'évolution anatomo-pathologique déduite des cas cliniques saisis aux divers stades de l'évolution de la maladie.

Dans une première étape, la lésion la plus précoce décrite consiste en une exsudation séro-fibrineuse dans les cloisons et espaces alvéolaires. Tous les cliniciens ne sont pas d'accord sur la présence ou l'absence de cellules dans cet exsudat. Certains ont décrit des polynucléaires. A noter que dans la plupart des cas, ce liquide d'exsudation est légèrement hémorragique.

Dans un deuxième stade de l'évolution du syndrome apparaît une infiltration cellulaire. La cellule mononucléaire est l'élément histologique dominant. Il en existe en abondance dans les parois alvéolaires qui en sont turgescentes.

Enfin, des lots cellulaires importants, également constitués de mononucléaires, sont libres dans la lumière alvéolaire où l'on rencontre en plus macrophages et érythrocytes, parfois de nombreux éosinophiles.

Au 3^e stade évolutif, mononucléaires et fibroblastes sont présents dans des proportions variables. Les parois alvéolaires sont bordées d'un épithélium cubique. Quant aux capillaires, ils sont congestifs. Cependant certains auteurs les ont décrits comme exsangues et collabés. Le tissu de soutien prolifère abondamment mais non d'une manière uniforme. Ceci a pour conséquence un épaissement des cloisons et une diminution des lumières alvéolaires.

La coloration argentique a montré que les fibres de réticuline constituaient ce tissu proliférant.

Nous signalerons enfin, dans de très rares cas, la présence de cellules géantes type Langhans.

Le fait essentiel de cette évolution est cet épaissement alvéolaire qui retentit sur les échanges respiratoires et qui est donc responsable de la dyspnée et de la cyanose, les maîtres symptômes de l'affection.

Le 3^e stade anatomo-pathologique correspond en fait au début clinique progressif.

CHAPITRE II

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES

L'étiologie de ce syndrome d'Hamman-Rich a été très débattue. Jusqu'à ce jour, un grand nombre d'hypothèses ont été proposées mais aucune solution concluante n'a encore vu le jour.

Le premier problème qui se pose est le suivant : est-ce une réaction spécifique ou non ? Là, déjà, les avis sont partagés, Cox et Kohl sont pour l'affirmative. Mais dans ce cas où est l'agent causal ?

Origine bactérienne

— Elle a été niée par Kourilsky et ses collaborateurs. Ils ont pour cela comparé l'anatomie pathologique d'une fibrose pulmonaire survenue dans les années ayant suivi un abcès à *Salmonella* paratyphique C et celle de la fibrose du syndrome d'Hamman-Rich. Si certains aspects étaient voisins, l'aspect général était néanmoins très différent.

D'autre part, ces auteurs font remarquer que les bronchiolites subaiguës infectieuses s'accompagnent souvent de lésions dites de « pneumonie intersticielle ». Dans cet aspect anatomo-pathologique, les gaines péribronchiques sont épaissies et inflammatoires ; l'inflammation peut se prolonger jusqu'aux cloisons interalvéolaires et laisser une sclérose. Cependant il y a dans cette maladie cliniquement semblable, une destruction des fibres élastiques alors que dans la maladie d'Hamman-Rich se produit une

hyperplasie de ces mêmes fibres. De plus, une alvéolite inflammatoire est toujours le fait initial de cette sclérose ; rien de commun avec la maladie d'Hamman-Rich où, quand elle existe, cette alvéolite est secondaire.

Origine virale ou rickettsienne

A. Bertoye et J. Viallier ont posé ce problème aux journées sur les scléroses pulmonaires tenues à l'Hôpital de Ste-Eugénie de Lyon en 1959. Ils ont soutenu qu'il n'y avait aucune raison pour qu'il n'existât pas de fibroses consécutives à un épisode aigu viral ou rickettsien et ont défini une série de critères au nombre de trois permettant de suspecter l'origine virale d'une fibrose pulmonaire.

— Le premier est clinique : c'est la recherche d'un épisode aigu non bactérien dans les antécédents. Il n'est pas d'une valeur absolue car on connaît la fréquence des affections à minima ou même inapparentes.

— Le second est d'ordre virologique : il peut être scindé en deux :

a) *la preuve sérologique* : c'est l'élévation entre deux prélèvements de sang du taux des anticorps spécifiques à tel ou tel virus. Pour ne négliger aucun cas il faudrait rechercher cette élévation au cours de tout état dit « grip-pal » le plus minime soit-il. Or cela est rarement fait et c'est regrettable car c'est la seule preuve réelle de la culpabilité de tel ou tel virus dans l'apparition d'une fibrose.

b) *isolement du virus*. Cela paraîtrait être le test de certitude or il n'en est rien. On sait en effet qu'un certain nombre de virus capables de déterminer des localisations pulmonaires (virus APC par exemple) peuvent vivre en saprophyte dans l'organisme et leur présence n'est pas obligatoirement la preuve de leur rôle pathogène.

— Le troisième critère est d'ordre histologique. C'est en

réalité le plus important, les lésions consistent en une atteinte intersticielle considérable accompagnée le plus souvent de lésions bronchiolaires et d'exsudation alvéolaire.

Munis de ces tests, A. Bertoye et J. Viallier n'ont relevé dans la littérature que quatre cas de fibroses pulmonaires intersticielles pouvant être rapportées de façon certaine à une infection virale qui, dans tous les cas, était la rougeole. Ils furent observés par Lewinsky à Prague chez un enfant de 10 ans et par Julien Marie. Il semble donc s'agir là d'exceptions. Toutefois il convient de souligner encore la difficulté de connaître l'existence d'épisodes pathologiques à virus qui ont pu se produire longtemps auparavant ou qui ont pu même passer inaperçus cliniquement et ne laisser qu'une trace immunologique très éphémère.

Si l'on s'attachait à préciser l'étiologie de tout épisode infectieux, qualifié trop souvent à tort de « grippe » ou pas étiqueté du tout, il est probable que l'on pourrait conclure à un rôle plus important des virus dans la genèse des fibroses pulmonaires.

En ce qui concerne le syndrome d'Hamman-Rich, l'étiologie virale a été invoquée sur la similitude des lésions avec la pneumonie virale du lapin (Brock).

A cette théorie pathogénique de la fibrose pulmonaire existe un détracteur. En effet Heppleston critique ces notions, les pneumonies atypiques et rougeoleuses qu'il a étudiées ne lui ayant pas permis de vérifier histologiquement une évolution fibreuse intersticielle. Il reconnaît que souvent surviennent des troubles pulmonaires à la suite d'une affection virale, mais il démontre qu'ils sont sous la dépendance de bronchiolites suppurées ; ces lésions étant à topographie bronchiolaire.

Origine allergique

— En 1953, Peabody puis John Read en 1958 ont émis l'hypothèse d'une étiologie allergique.

On a pu en effet constater l'existence de nombreuses cellules éosinophiles dans les coupes histologiques de poumons atteints de la maladie d'Hamman-Rich et l'on sait que de telles cellules sont le témoin d'une maladie de sensibilisation. Ces auteurs, dès l'isolement du syndrome en 1935, avaient eux-mêmes signalé l'existence de ces infiltrations éosinophiles.

Peabody, Moersh en 1951 les remarquent également.

Callahan dans son observation de 1952 ne les retrouve pas, mais son sujet avait reçu un traitement cortisonique ce qui enlève toute valeur à ce cas.

Il faut d'autre part signaler qu'Hamman et Rich en 1944, Rubin en 1953, Feinstein en 1956 et J. Read en 1958 ont observé une hypergammaglobulinémie apportant un nouvel argument à cette théorie de l'origine allergique.

On peut enfin mettre en parallèle cette fibrose pulmonaire avec les lésions des collagénoses : du rhumatisme articulaire aigu, de la périartérite noueuse, du lupus érythémateux, de la sclérodermie, enfin toutes maladies dont l'origine allergique est établie. Il convient de noter cependant que le syndrome d'Hamman-Rich contrairement aux affections précitées est toujours strictement localisé à l'appareil pulmonaire dans les 74 cas connus à ce jour.

Dans cet ordre d'idée, on peut penser que certaines thérapeutiques peuvent déclencher la maladie. Ceci est justifié depuis les autopsies de sujets soumis à un traitement hypotenseur tel que l'Apresoline, l'Hydrolazine (Grant), l'Hexamethonium. Morrow, Schröder et Perry d'une part, Doniach, Morrisson et Steiner de l'autre ont publié à propos de ce dernier produit.

Origine familiale

Enfin d'après deux observations de Peabody J.-W. en 1950 faites sur deux sœurs jumelles, il est permis de faire des réserves en ce qui concerne le rôle du facteur héréditaire dans cette affection. Cette notion a été retrouvée deux fois sur deux lots de frères, l'un par Peabody, l'autre par Wildberger.

Actuellement les travaux destinés à élucider la pathogénie et l'étiologie de ce syndrome respiratoire d'Hamman-Rich sont entrés dans une nouvelle phase avec la notion d'immunopathologie ou d'auto-immunisation.

Nous l'envisagerons dans un chapitre spécial.

CHAPITRE III

CONCEPTION IMMUNITAIRE DES SCLEROSES PULMONAIRES ET DE LA MALADIE D'HAMMAN-RICH

Les expérimentateurs actuels tendant à accroître le domaine de l'immunologie, les scléroses pulmonaires encore inexplicées ont été, après de nombreuses autres maladies, envisagées sous cet aspect.

Caractéristiques générales d'une maladie par auto-immunisation

L'histoire de l'immunopathologie commence en 1898 quand Metchnikoff et Bordet ont remarqué l'analogie existante entre les anémies hémolytiques et les sérums bactériolytiques. La découverte des sérums hémolytiques suivant rapidement celle des sérums cytotoxiques, ainsi successivement tous les organes firent l'objet de travaux.

Devant le succès de cette nouvelle hypothèse étiopathogénique, l'usage du concept d'auto-anticorps fut à la fois abusif et fructueux ; abusif, car on a parfois attribué à certaines affections la pathogénie d'auto-immunisation sans preuves suffisantes ; fructueux, car il a libéré la pathologie du leit-motiv des maladies d'organes et a donné à la notion de système la place qu'elle mérite. Il y a là une véritable hypothèse révolutionnaire semblant mettre en échec le principe d'Erlich « Horror autotoxicus », exprimant l'idée qu'on avait jusque-là de l'intégrité inébranlable de l'individu. On ne pouvait en effet admettre

qu'un organisme puisse élaborer un anticorps contre ses propres substances.

Quoiqu'il en soit, l'importance de ce nouveau champ d'investigation mérite que l'on approfondisse le problème.

Domaine de l'auto-immunisation.

Avant de pénétrer dans le vif du sujet, il importe de bien préciser ce que l'on entend par « auto-immunisation ». En effet, tout conflit antigène-anticorps est cytotoxique, quelle que soit la spécificité du système en cause. Or les processus immunotoxiques peuvent être multiples, d'une part les anticorps spécifiques sont capables de léser électivement les cellules auxquelles ils correspondent et d'autre part l'hypersensibilisation à un antigène quelconque peut suffire pour déclencher des phénomènes lésionnels lors de nouveau contact avec cet antigène.

La limite du terme d'auto-immunisation est bien fixée dans la thèse de Mme Stadtsbaerger. Il ne comprend que l'action des auto-anticorps élaborés par l'organisme et dirigés contre un groupe bien défini de ces antigènes cellulaires.

Mécanisme d'auto-immunisation.

Le problème est de savoir par quel mécanisme une cellule ou un constituant cellulaire peut devenir antigéniquement intolérable au sein même de l'organisme.

Comme le dit Simone Stadtsbaerger dans sa thèse pour l'agrégation à l'Université Catholique de Louvain, il peut se concevoir de trois façons.

1° On peut supposer qu'une altération des cellules d'origine virale, bactérienne, toxique, modifie leur caractère antigénique et les rende immunologiquement indésirables ; ce qui conduirait à la naissance d'anticorps contre ces tissus altérés, lesquels pourraient être efficaces sur des cellules saines grâce à la communauté de quelques groupements haptènes.

Ainsi conçue, la théorie de l'auto-immunisation ne contredit plus le principe d'Erlich.

2° Un deuxième mécanisme peut être invoqué. C'est la viciation de certains processus immunologiques qui entraînerait la formation d'anticorps constitués de globulines anormales soit par défaut de synthèse protéique soit par erreur dans la discrimination des auto-antigènes. Ceci se conçoit très bien étant donné la finesse des phénomènes immunitaires et lorsqu'on considère que l'on ne sait pas à ce jour distinguer une globuline ordinaire d'une globuline anticorps.

3° Il existe enfin un troisième mécanisme selon lequel il pourrait y avoir formation d'auto-anticorps dans un organisme. C'est le contact accidentel avec les systèmes immunitaires de constituants maintenus normalement en dehors de la circulation générale. Ce qui pourrait déclencher une immunisation vis-à-vis de ces auto-antigènes particuliers. Parmi ces antigènes citons le cristallin, les spermatozoïdes.

Réalisation de la maladie pulmonaire expérimentale par John Read

C'est dans cet ordre d'idée que John Read s'est livré à une expérimentation très précise chez le rat. Il a déterminé des lésions pulmonaires dénommées par lui « pneumotoxice pneumoniæ ».

Des expériences semblables avaient été réalisées sur le rein par Wilson 1920, Masugi 1933 et par la suite, par Seegal.

Elles avaient toutes comme idée directrice, l'injection d'extraits d'organes à des animaux pour produire des sérums anti-organes spécifiques et qui, réinjectés à des animaux de même espèce, créaient des lésions d'immunisation. Ces auteurs employèrent le terme, dans leurs tra-

vaux sur le rein, de néphrite néphrotoxique, c'est par analogie que John Read parla de pneumonie pneumotoxique.

A. — TECHNIQUE.

Elle comporte divers temps que nous allons rapidement rapporter.

a) *Préparation de l'antigène poumon de rat.*

Les rats furent anesthésiés à l'éther et reçurent une injection de 500 unités d'héparine dans la veine fémorale superficielle afin de fluidifier le sang et d'obtenir ainsi un appareil pulmonaire exsangue. On ouvrit alors le thorax et les poumons furent perfusés avec du sérum salé à 0,9 % tiède, à l'aide d'une aiguille introduite directement dans le ventricule droit. On poursuivit cette opération jusqu'à ce que le sang eut macroscopiquement disparu des poumons. L'appareil pulmonaire ainsi libéré, John Read préleva le parenchyme pulmonaire aseptiquement puis le coupa en lambeaux qu'il congela. Par la suite le tissu pulmonaire fut broyé dans un mortier et mêlé à du sérum salé à 9 % en quantité suffisante pour obtenir une suspension injectable.

b) *Préparation du sérum antipoumon du rat.*

Des lapins reçurent par voie intrapéritonéale l'antigène sus-désigné, le parenchyme pulmonaire d'un rat constituant le matériel de trois injections. Le rythme fut de trois injections par semaine et cela pendant quatre semaines.

Trois jours après la dernière injection J. Read procéda à des prélèvements de sang à la veine de l'oreille, échelonnés sur plusieurs jours.

Le sang fut centrifugé et le sérum obtenu conservé à 20°C., puis réchauffé à 56°C. pendant 30 minutes avant utilisation.

Le stockage, le refroidissement et le réchauffement étaient des méthodes destinées à réduire la toxicité primaire.

c) *Test des anticorps antipoumons.*

Pour vérifier la valeur de ses préparations, John Read utilisa des techniques de précipitation faisant varier la température, le temps, la concentration antigène-anticorps.

d) *Test des anticorps hémagglutinants*

Dans des tubes de sérum test à des dilutions variables, John Read mit d'égaux volumes de suspension à 5 % d'hématies conservées dans du sérum salé isotonique. Le tout fut laissé à la température ambiante pendant 30 minutes. L'agglutination fut ensuite jugée macroscopiquement et microscopiquement dans les cas douteux.

e) *Absorption des anticorps antiglobules rouges.*

A cet effet l'auteur mélange un volume de globules rouges lavés et deux volumes de sérum, abandonne le tout 30 minutes à la température ambiante. Ensuite les hématies sont séparées par centrifugation. Les sérums ainsi obtenus ne montraient plus aucune propriété hémagglutinante ou hémolytique *in vitro*.

f) *Administration des sérums antipoumons aux rats.*

John Read utilisa diverses voies d'introduction dans différentes séries d'animaux en expérience. Il procéda successivement par voie intraveineuse, intrapéritonéale, intratrachéale, cette dernière sous le contrôle de la vue.

A la fin des travaux, les poumons des rats tués à l'éther furent injectés de formol et prélevés en bloc. Après inclusion en paraffine, ils furent débités en coupes de 5 μ colorées ensuite par l'hématoxiline et l'éosine.

Les coupes les plus intéressantes furent colorées à nouveau par la technique de Von Gieson puis à l'acide phosphotungstique hématoxiline.

B. — CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

Les rats furent sacrifiés à des délais variables afin de suivre l'évolution des lésions pulmonaires.

Pendant les douze premières heures, la paroi alvéolaire comporte des cellules plus nombreuses et plus volumineuses faisant protrusion dans la lumière alvéolaire. Il existe une infiltration à grands mononucléaires, quelques polynucléaires, quelques éosinophiles. Les capillaires sont congestifs sans aucun signe toutefois de thrombose ou d'atteinte des plus gros vaisseaux.

C'est à la fin de la première journée que l'on note les premières transformations macroscopiques, les zones affectées n'étant plus aussi élastiques que le tissu voisin. Du point de vue cellulaire, existent des cellules mononucléaires de deux types :

— Les unes avec un noyau allongé, ovale, sombre et très peu de cytoplasme.

— Les autres avec un grand noyau ovale vésiculeux et beaucoup de cytoplasme.

De plus, les espaces périvasculaires sont distendus par l'œdème et contiennent en proportion variable des neutrophiles, des éosinophiles, de grandes cellules mononucléées et des lymphocytes en petit nombre. Les neutrophiles disparaissent rapidement et ceux qui restent sont grandement dégénérés ; par contre les mononucléaires deviennent prédominants et les éosinophiles forment parfois des masses compactes parmi les mononucléaires. Enfin, ont été signalées quelques cellules géantes éparses qui se multiplient au fur et à mesure de l'évolution.

En certains endroits, on constate des formations particulières ayant la forme de massifs cellulaires en forme de bulbes, attachés à la paroi alvéolaire par un fin pédicule. Leur surface est recouverte par un épithélium cubique en continuité, à la base du pédicule, avec l'épithélium hyperplasique de la paroi alvéolaire.

La coloration argentique montre une hyperplasie de la réticuline des parois alvéolaires. De plus, il faut remarquer qu'il n'existe aucune lésion d'artérite indiscutable, aucune nécrose fibrinoïde ou autre forme de dégénérescence.

Dans l'expérimentation de John Read l'évolution est suivie jusqu'au 14^e jour.

Les lésions y sont alors plus importantes et plus disséminées qu'au début. L'infiltration cellulaire diminue pour faire place à la fibrose des cloisons ; seuls persistent quelques mononucléaires et quelques fibroblastes.

Les capillaires sont absents, les espaces alvéolaires sont réduits en taille et localement les alvéoles sont complètement obstruées. Toute trace de l'exsudat interalvéolaire et de l'épithélium alvéolaire a disparu.

Précisons que les lésions exposées ci-dessus étaient strictement localisées à l'appareil respiratoire et que les injections intraveineuses et intrapéritonéales furent incapables de reproduire de telles lésions.

C. — MISE EN PARALLÈLE DE L'EXPÉRIMENTATION AVEC LA PATHOLOGIE HUMAINE.

J. Read dit que cette méthode expérimentale des anti-sérums, avait réalisé une maladie chez l'animal semblable en tous points au syndrome anatomo-pathologique d'Hamman-Rich. Le rapprochement a également été fait par l'auteur avec d'autres maladies dont la pathogénie allergique est aujourd'hui bien établie.

Dans la périartérite noueuse, les mêmes lésions destructives de la paroi alvéolaire sont observées. On y rencontre le même exsudat fibrineux avec quelques polynucléaires, la même infiltration mononucléaire des cloisons et des espaces alvéolaires ; enfin quelques hémorragies localisées. On peut en dire autant du lupus érythémateux.

Les lésions granulomateuses des parois alvéolaires, l'exsudat à mononucléaires et éosinophiles dans les alvéo-

les et dans leur paroi, les fibroblastes et une prolifération réticulinique importante sont également l'apanage du granulome de Wegener.

Les lésions pulmonaires de la sclérodermie, du rhumatisme articulaire aigu consistent aussi en une fibrose intersticielle diffuse. Il semble donc que l'on soit autorisé à réunir toutes ces affections dans une pathogénie commune.

D. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS SELON JOHN READ

John Read attribue la génèse des lésions observées à des anticorps antipoumons de rat existant dans le sérum de lapin utilisé bien qu'il n'y ait pas de méthodes à sa disposition permettant de mettre en évidence ces substances, de façon irréfutable.

Privé de cet argument de sécurité l'auteur a contrôlé son expérimentation par divers artifices.

D'abord, il montre que l'injection intratrachéale de sérum de lapin normal ne donne aucune lésion comparable. Dans un second temps il injecta, toujours par voie intratrachéale, du sérum antiglobules rouges de rat pour voir le rôle des anticorps, antiglobules rouges éventuellement restant dans le sérum de lapin préparé. Les lésions furent également très minimales. Dans une troisième expérience, il injecta un mélange de sérum antipoumon et de globules rouges de rat destiné à bloquer les anticorps spécifiques. Il retrouva les mêmes résultats que précédemment. Par contre, l'injection dans les mêmes conditions d'un mélange de sérum antipoumon de rat et d'une suspension de poumon de rat, n'amena aucune modification tissulaire, les anticorps ayant été fixés.

En somme, il s'agit de lésions du parenchyme pulmonaire :

— survenant après injection intratrachéale de sérum de lapins ayant reçu des injections répétées de suspension de poumon de rat et non après administration de sérum de lapin normal ;

- survenant après blocage des anticorps hémolytiques ;
- inhibée par la mise en présence du sérum de lapin antipoumon de rat avec le parenchyme pulmonaire de rat.

Il semble donc bien s'agir de l'action d'anticorps spécifiques. Le rôle d'anticorps non spécifique antitissu de soutien du rat est à éliminer car l'injection intrapéritonéale n'a aucun effet pathogène. L'absence de lésion rénale suivant l'injection intraveineuse exclut l'existence d'une quantité suffisante et significative d'anticorps anticapillaires.

Le rôle des anticorps antivaisseaux et antibronches semble ne pas devoir être retenu étant donné la rareté de sévères atteintes au niveau de ces structures.

Ainsi, il semble qu'il n'est pas excessif de conclure avec John Read que la substance efficiente est directement dirigée contre la cellule de substance pulmonaire elle-même.

E. — MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS ANTIPQUMON.

Toujours dans le même ordre d'idée, d'autres auteurs expérimentèrent sur des systèmes homologues. C'est ainsi que Frick injecta des rats avec des poumons d'animaux de la même espèce mélangés à des adjuvants de Freund contenant, ou du bacille tuberculeux ou de la vieille tuberculine. A la suite de ces travaux il put décrire des pneumonies stériles.

Robert Burrell, Melvin S. Rheins reprirent les recherches et injectèrent, par voie intrapéritonéale, à des rats, une suspension de poumon tuberculeux homologue ou de poumon normal mélangé à des bacilles tuberculeux comme adjuvants. Ils constatèrent que l'injection de poumon normal ne provoquait aucune formation d'anticorps et que la présence de bacilles tuberculeux, vivants ou morts, était nécessaire à la production de ces substances.

Ces auteurs ont tenté de démontrer l'existence des anticorps antipoumon par une réaction de déviation du complément.

L'antigène utilisé était une suspension de poumon au 1/20^e dans du sérum salé, homogénéisée par vibration ultra-soniques, et ultra-centrifugée pour n'en conserver que le surnageant.

Les sérums à tester furent inactivés à 65°C. et mis au contact d'un sédiment de tissu rénal extrait par l'acétone ce qui enlevait tous les anticorps ordinaires ne laissant que ceux spécifiques pour le poumon. Les deux autres composants de la réaction étaient une suspension à 3 % de globules rouges de mouton et de l'hémolysine.

Par cette méthode les auteurs ont constaté que dans le cas où les anticorps existaient, leur taux était en relation avec l'importance des lésions organiques observées. Notons de plus que l'injection de tissu pulmonaire normal ne provoquait la formation d'aucun anticorps.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

CHAPITRE PREMIER

PLAN GENERAL DE L'EXPERIMENTATION

Les expériences de John Read sont très concluantes mais cependant certaines objections peuvent être faites.

D'une part l'expérimentation réalisée dans les conditions très précises décrites plus haut s'éloigne peut-être un peu des conditions physiologiques. C'est ainsi qu'il est permis de se poser le problème de l'injection intratrachéale du sérum antipoumon de rat.

Cette méthode d'injection représente un traumatisme réel vis à vis du rat traité qui, de plus, est anesthésié ; cela même ne peut-il avoir une influence nocive ? Bref, de la violence de l'expérimentation, nous n'en donnerons pour preuve que les rats morts dans les suites de l'injection intratrachéale, dans un délai tel qu'il ne peut être question d'envisager un mécanisme aussi complexe que celui de l'immunisation. Il semble bien que seul le traumatisme local est à incriminer dans ces cas de morts. En effet, l'atélectasie provoquée par l'insoculation bronchiolaire pourrait certainement être à l'origine d'une sclérose pulmonaire et de modifications tissulaires multiples.

Nous avons pensé, reprenant l'expérimentation chez le rat, administrer le sérum par aérosol, technique nettement moins agressive et c'est ainsi que nous nous sommes livrés à deux variétés d'expériences, toutes procédés classiques, pour obtenir des auto-immunisations :

a) production d'hétéroanticorps par injection de poumon de rat à des lapins ;

b) production d'homoanticorps vrais par une seule injection ou plusieurs :

— soit d'un mélange « pneumo-antigène » dont nous donnerons la composition ultérieurement ;

— soit d'une suspension de poumon normal de rat.

Malheureusement, cette expérimentation est de longue haleine ; chaque expérience réalisée apportant des éléments nouveaux à l'origine de la mise en train d'autres expériences. Aussi elle n'est pas terminée et ne permettra pas des conclusions absolues, mais nous apportons des expériences et des résultats, sans avoir la prétention de trancher ici un problème si longuement débattu.

CHAPITRE II

REALISATION DE PNEUMOPATHIES PAR UN SERUM ANTI-POUMON DE RAT PREPARE CHEZ LE LAPIN (HETERO-IMMUNISATION)

Technique

A. — Préparation de l'antigène poumon de rat.

Nous avons utilisé de jeunes rats neutres, de race whistar. Ils furent sacrifiés soit au gaz d'éclairage, soit par décapitation. Nous avons ensuite ouvert rapidement le thorax et prélevé aseptiquement l'appareil pulmonaire séparé des organes médiastinaux. L'arbre bronchique fut éliminé dans la mesure du possible pour ne garder que le parenchyme. Le tissu pulmonaire fut abondamment lavé au sérum physiologique puis à l'eau distillée dans laquelle il fut conservé une semaine à la glacière. A l'issue de ce temps toutes les hématies susceptibles de rester dans les fins capillaires étaient hémolysées et l'on procéda à un nouveau lavage au sérum physiologique. Ne possédant plus que du parenchyme pulmonaire pur, nous l'avons broyé dans un mortier afin d'obtenir une suspension injectable à laquelle nous avons ajouté du formol à quelques préparations au taux de 1 %. La suspension ainsi préparée fut abandonnée à nouveau à la glacière pendant une semaine à l'issue de laquelle nous sommes passés au second temps.

B. — *Préparation des anticorps antipoumon de rat chez le lapin.*

Les lapins reçurent des injections de l'antigène préparé ci-dessus, par voie intrapéritonéale au rythme de trois injections par semaine jusqu'à un total de douze. Après ce mois de traitement, il y eut un délai de huit jours en attendant une injection de rappel. Deux à trois jours après cette dernière injection, les lapins furent sacrifiés par section des carotides afin de récupérer leur sang qui fut ensuite centrifugé pour obtenir le sérum seul. Nous n'avons pas pu doser les anticorps existant dans ces sérums mais le sérum utilisé était extrait du sang de plusieurs animaux.

C. — *Administration des anticorps hétérologues antipoumon de rat au rat.*

La technique employée fut celle des aérosols. Les rats à traiter reçurent une ou plusieurs séances à des intervalles de temps variables suivant les expériences.

La durée de ces séances était en général d'une heure. Les animaux étaient ensuite laissés dans la cage au contact de l'aérosol pendant 60 minutes ou plus.

Les rats furent sacrifiés au gaz d'éclairage ou par décapitation.

D. — *Examens anatomopathologiques.*

Les prélèvements furent faits à chaque lobe pulmonaire chez tous les rats. Ces fragments furent fixés dans le liquide de Bouin et sous vide. Ils furent ensuite débités en coupe et examinés au microscope. La coloration employée fut l'hématéine éosine safran ; quelques coupes furent examinées sous coloration argentique.

Les séries d'animaux dans ce lot d'expériences sont au nombre de six, nous allons les rapporter ci-dessous. Au cours de ces travaux quelques animaux ont reçu des injections intrapéritonéales ou sous-cutanées d'isoniazide dans

le but de savoir si ce produit aurait une influence quelconque sur l'apparition de la fibrose.

Résultats

Nous allons reconstituer une histoire anatomo-pathologique, mais il est bien certain que les lésions ne sont pas les mêmes chez tous les animaux au même instant.

Toutefois pour la clarté histologique nous reconstituons l'évolution anatomo-pathologique d'après les lésions observées chez un rat à un instant donné. Cette méthode nous est imposée par l'impossibilité de pratiquer des biopsies pulmonaires, ce qui aurait permis de suivre l'évolution chez le même rat.

SERIE I.

Six rats mâles subirent deux séances d'aérosols à trois jours d'intervalle, chaque séance dura une heure et fut suivie de soixante minutes de contact.

Les animaux furent sacrifiés à des intervalles de temps variables.

Quarante-huit heures après la deuxième séance, soit cinq jours après la première, l'examen microscopique du parenchyme pulmonaire était le suivant :

— les petits vaisseaux et les capillaires étaient dilatés et entourés de cellules inflammatoires à type de monocytes ;

— quelques alvéoles étaient le siège d'une alvéolite œdémateuse, parfois hémorragique. Quant à leur paroi, elle était parfois normale mais en de nombreux endroits on pouvait constater un gonflement, et plus rarement elle était constituée de trois ou quatre assises de cellules globuleuses ;

— l'épithélium bronchique était intact, la lumière bronchique contenait une légère exsudation muqueuse ; les espaces péribronchiques étaient le siège d'une importante infiltration histiomonocytaire.

Neuf jours après la deuxième séance d'aérosol, soit douze jours après la première, l'aspect était sensiblement le même, il apparaissait en plus un certain emphysème.

Seize jours après la deuxième séance, soit dix-neuf jours après la première, on trouvait à l'intérieur des alvéoles un œdème en voie d'organisation. On retrouvait de gros capillaires dilatés, une légère périphlébite. A noter surtout l'existence d'un important épaississement de la trame.

La coloration par le safran révélait l'existence de petits amas de fibrilles collagènes.

Les trois autres rats sacrifiés respectivement au vingt-cinquième, trent-sixième et quarante-deuxième jour après la première séance étaient porteurs d'une importante sclérose.

SERIE 2.

Elle porta sur six autres rats traités d'une manière identique. Les délais furent du même ordre. Au bout de quarante-cinq jours également on notait une importante fibrose avec épaississement considérable de la trame. Par endroit existait en plus un emphysème marqué. L'évolution anatomo-pathologique fut en tous points semblable.

SERIE 3.

Cette série porta sur trois rats. Ils reçurent un aérosol de soixante minutes. Trois jours après, l'examen du premier rat révélait un aspect histologique d'inflammation identique au premier rat de la série 1.

Les deux rats restants reçurent des injections d'isoniazide par voie intrapéritonéale trois fois par semaine; chaque injection consistait en 1/2 cc. d'une solution à 1.5 %.

Ils reçurent tous deux vingt-deux injections.

— L'un fut sacrifié deux mois après la séance d'aérosol et l'examen anatomo-pathologique du parenchyme ne montra aucune particularité, en particulier pas d'épaississement des cloisons, pas d'emphysème.

— L'autre fut sacrifié trois mois après l'aérosol. Macroscopiquement il s'agissait de poumons lourds, mal aérés. Microscopiquement : on trouvait en un seul endroit des formations nodulaires polycycliques ayant au centre, pour la plupart, des cellules géantes entourées d'histiocytes sans caseum et sans corps étrangers; autour, un manchon collagène plus ou moins dense. En un point, le centre de l'une de ces formations était nécrotique avec quelques polynucléaires. D'autre part, existait une abondante infiltration de lympho-

cytes. Les cellules endothéliales des alvéoles avaient subi une hyperplasie importante avec quelques cellules spumeuses au voisinage des bronches. Les cloisons enfin étaient très épaissies. En somme, nous avions un aspect voisin des lésions de la maladie de Besnier Boeck Schaumann. Un examen bactériologique de ces lésions fut pratiqué et il ne fut pas trouvé de bacille de Koch. Enfin les coupes furent soumises à l'appréciation du Professeur Martin qui confirma le diagnostic de réticulose.

SERIE 4.

Quatre rats, jeunes, furent soumis à deux séances d'aérosol de sérum de lapin antipoumon de rat d'une durée d'une heure et demie, à cinq jours d'intervalle.

— Le premier rat fut sacrifié quatorze jours après la deuxième séance soit dix-neuf jours après la première. L'anatomie pathologique montrait un léger emphysème, des cloisons amincies, quelques cellules éclatées.

— Les trois survivants subirent une troisième séance d'aérosol d'une heure, quarante-quatre jours après la seconde, soit quarante-neuf jours après la première. Un mois après cette troisième séance, soit soixante-dix-neuf après la première, le deuxième rat fut sacrifié.

— Macroscopiquement, un gros poumon gauche gonflé remplissait une grande partie de la cage thoracique, le poumon droit, par contre, était très petit, atrophique et atelectasié.

— Microscopiquement, il n'existait plus d'infiltration cellulaire notable. Les bronches étaient énormes avec un aspect adénomateux et il existait une très importante sclérose péri-bronchique. Le parenchyme était carnifié, sans alvéoles visibles dans le poumon droit ; l'épithélium alvéolaire y était cubique. Les vaisseaux n'étaient pas oblitérés. Par contre, le poumon gauche était le siège d'un emphysème marqué. Existait également une sclérose péribronchique.

— Les deux rats restants subirent une quatrième séance d'aérosol au soixante-dix-neuvième jour d'évolution.

L'un servit de témoin et l'autre reçut un traitement à l'isoniazide identique à celui de la troisième série (vingt-deux injections d'1/2 cc. d'INH d'une solution à 1,5 %). Tous deux furent sacrifiés deux mois après, soit au cent trente-neuvième jour après le premier aérosol. L'examen anatomo-pathologique des deux animaux s'est révélé normal.

SERIE 5.

Cinq rats subirent un aérosol de soixante minutes. Cinq jours après on sacrifia le premier chez lequel les bronches desquamaient intérieurement, ce qui occasionnait un bouchon pour quelques unes. La trame y était très épaisse.

— Les quatre rats restants furent soumis à une deuxième séance et dix jours après, soit quinze jours après la première, on en prit deux comme témoins et les deux autres reçurent 1/2 cc. d'INH durant 12 injections réparties sur 6 semaines.

Dès les injections finies, on pratiqua une intradermoréaction avec du poumon de rat. Le résultat fut négatif. Huit semaines après la première séance d'aérosol, on sacrifia un rat traité à l'INH et un témoin.

L'examen anatomo-pathologique du premier montrait des cloisons peu épaisses, pas de fibrose; toutes les alvéoles étaient vides. Quant au témoin, il existait de grosses lésions interalvéolaires généralisées, tout à fait semblables à ce qu'on a précédemment décrit dans la série 1.

Quatre jours plus tard, on sacrifia les deux rats restants :

— chez celui traité à l'INH, les cloisons alvéolaires étaient épaisses avec un gonflement cellulaire du revêtement endothélial alvéolaire sans toutefois que l'on puisse voir des fibroblastes. On était surtout frappé par une hypertrophie généralisée des parois alvéolaires dans les fragments examinés ;

— chez le témoin ayant vécu dans la même cage, les cloisons étaient particulièrement épaisses. D'une façon générale, existaient quelques fibroblastes disséminés.

En certains endroits on ne trouvait même plus d'alvéoles.

SERIE 6.

Sur six rats, trois furent pris comme témoins. Les trois autres furent traités par aérosols pendant 80 minutes.

Dix jours après, on notait déjà un emphysème discret mais net, une hypertrophie marquée du tissu lymphoïde péribronchique avec parfois de larges centres clairs lymphoblastiques. Il convient de faire remarquer la difficulté que l'on a à apprécier une hypertrophie du système lymphoïde chez les animaux employés dans l'expérimentation. De plus, il existait un petit foyer nodulaire d'atelectasie avec prolifération histiocyttaire. Sept mois et demi après, le tissu sclérogène cons-

titué de fibroblastes était dominant. On notait de grandes bandes scléreuses rétractiles.

— Le troisième rat sacrifié 15 jours plus tard montrait des lésions identiques bien que moins importantes.

Quant aux témoins, leurs poumons n'étaient pas tout à fait indemnes. On notait un discret emphysème, d'une manière éparse.

Conclusions

Dans l'expérience qui précède nous avons pu suivre, à l'exemple de John Read, l'évolution d'une fibrose pulmonaire chez le rat traité par des aérosols de sérum de lapins préparés par injections multiples d'extraits de poumon de rat.

Notre expérimentation a porté sur trente rats. Elle n'a pas l'ampleur des travaux de John Read et, de plus, elle n'est pas aussi précise car nous n'avons pu couper nos parenchymes pulmonaires de 5 en 5 μ .

Nous n'avons pas retrouvé des lésions comparables à celles observées par John Read, mais nous nous permettons de faire remarquer combien plus douce était notre technique de travail et nous ne croyons pas que l'on puisse nous reprocher l'intervention agressive de nos moyens dans la genèse des lésions anatomo-pathologiques chez nos rats en expérience.

La maladie expérimentale que nous avons provoquée est, dans l'ensemble, discrète. Ce fait peut s'expliquer par la quantité restreinte de sérum de lapin antipoumon de rat qui a eu la possibilité, par la méthode des aérosols, de pénétrer jusqu'au niveau des alvéoles.

Si nous comparons les lésions obtenues à celles indiquées par John Read, nous trouvons un sens d'évolution superposable. Nous observons, au début, une infiltration cellulaire abondante, variable, mais à prédominance mononucléaire ; à noter que les cellules éosinophiles signalées par divers auteurs n'ont pas été retrouvées ici. Dans

un deuxième stade, l'infiltration cellulaire disparaît ou diminue pour faire place à une fibrose importante de la cloison alvéolaire allant parfois jusqu'à la disparition des alvéoles.

Les vaisseaux étaient tantôt normaux, tantôt dilatés et congestifs. En somme nous avons obtenu une fibrose pulmonaire disséminée mais d'existence non constante et d'importance moindre que celle de John Read.

Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser d'expériences avec sacrifices réguliers d'animaux dans les premières heures ou premiers jours de la survie. Nous nous sommes contentés, dans cette première série, de vérifier la possibilité de créer des modifications dans les cloisons alvéolaires par le procédé expérimental sus-décrit. Il semble bien que les résultats soient valables, c'est-à-dire que l'apport d'hétéro-anticorps amène une modification des cloisons interalvéolaires dans le sens de la création d'un fibrose.

Les rats traités par l'isoniazide sont en nombre trop restreint pour que l'on puisse donner des conclusions absolues. Nous pensions que l'INH favoriserait la création de sclérose sans en être directement responsable. Or nos résultats s'inscrivent en faux contre cette hypothèse. Il semble qu'au contraire l'isoniazide ait une certaine action anti-inflammatoire retardant ou diminuant l'installation de cette sclérose. En effet, dans notre première série où les rats ont simplement inhalé du sérum de lapin anti-poumon de rat, la sclérose apparaît au neuvième jour. Il en est d'ailleurs de même dans la seconde série ; alors que dans la troisième, l'un des deux rats traités par l'INH ne montrait encore rien après deux mois d'évolution, et ce n'est qu'au troisième mois, lorsqu'on sacrifia le second animal, ayant reçu le même traitement, que l'on vit apparaître un début de fibrose.

Dans la série 4, après un délai de quatre mois et demi, on n'a trouvé aucune fibrose. La cinquième série corrobore ces constatations.

CHAPITRE III

ADMINISTRATION DE SERUM DE LAPIN NORMAL AU RAT PAR AEROSOLS

Nous avons tenu à vérifier s'il s'agissait bien, dans nos expériences précédemment décrites, d'une réaction antigène-anticorps et si une part importante de nos constatations anatomo-pathologiques ne revenait pas à un traumatisme ou une inflammation due à l'aérosol ; ou encore si une réaction de défense d'un parenchyme normal vis-à-vis d'une agression non spécifique ne pouvait se rendre responsable d'une telle évolution.

C'est pourquoi nous avons pratiqué de la même façon que dans les expériences précédentes des aérosols chez le rat avec du sérum de lapin normal.

Là encore l'histoire anatomo-pathologique que nous reconstituons est quelque peu factice. L'inventaire des lésions s'applique à un rat déterminé sacrifié dans des conditions déterminées à un moment donné. La nécessité de sacrifier le rat et de sectionner son parenchyme pulmonaire ne permet pas de suivre l'évolution des lésions chez un même animal.

Les séries de rats traités dans cette expérience sont au nombre de quatre.

SERIE 1.

Quatre animaux subirent deux aérosols à quatre jours d'intervalle. Chaque séance dura deux heures.

Trois jours après la deuxième séance, soit sept jours après la première, existait une réaction d'alvéolite légère au voisinage de certaines bronches.

Quatorze jours après la première séance, l'examen anatomo-pathologique révélait un urticaire alvéolaire avec œdème et exsudation intra-alvéolaire. En somme de très grosses lésions de type anaphylactique.

Vingt jours après la première séance se situe un rat chez lequel nous avons observé la naissance d'un réticulosarcome, ce qui enlève à cet animal sa valeur de témoin. En un point existait une infiltration sous-pleurale importante, constituée par des lymphocytes, quelques polynucléaires, des histiomonocytes mais surtout par de grandes cellules d'origine difficile à préciser, probablement conjonctive et plus précisément histiocytaire à cytoplasme large, clair, microvacuolaire, à noyaux très souvent en mitoses, celles-ci très souvent anormales, contenant des nucléoles atypiques. La nature épithéliale n'a pu être formellement exclue, mais l'on pense qu'il s'agissait d'un histiosarcome ou réticulosarcome.

Par ailleurs existaient, chez ce rat, un emphysème généralisé, des nodules lymphoïdes ou simplement quelques infiltrations lymphoïdes et histiomonocytaires avec parfois des cellules épithéloïdes au centre.

Trente et un jours après la deuxième séance, le quatrième rat fut sacrifié. Rien de remarquable ne fut constaté si ce n'est une légère hypertrophie du tissu lymphoïde périvasculaire ou bronchique.

SERIE 2.

Deux rats subirent cent dix minutes d'aérosol de sérum de lapin normal. Un troisième ayant vécu dans les mêmes conditions fut sacrifié avant la séance. Son parenchyme pulmonaire présentait une légère augmentation du tissu lymphoïde péribronchique et périvasculaire. Pas d'emphysème ni de modifications des cloisons.

Le premier rat traité fut tué dix minutes après la séance. Seule existait une petite zone d'alectasie avec quelques histiocytes épithéloïdes au milieu de lymphocytes ; lésions qui ne paraissent pas devoir être mises sur le compte de l'aérosol, vu le délai minime de survie de cet animal.

Le deuxième rat traité n'était porteur d'aucune modification tissulaire pulmonaire.

SERIE 3.

Six rats subirent soixante minutes d'aérosol de sérum de lapin normal. A la suite de cette séance trois rats furent utilisés comme témoins. Les trois autres furent soumis à des injections d'isoniazide à 1,5 %. Les injections furent quotidiennes durant un mois et demi, puis ramenées au rythme de trois par semaine à partir de cette date.

Chez un animal traité par l'INH, sacrifié quatre mois après l'aérosol, on constatait des cloisons alvéolaires un peu épaissies, de nombreux ganglions normaux. Chez un témoin sacrifié à la même date, les cloisons étaient également épaissies. En somme les lésions histologiques extrêmement minimales, pas d'emphysème, pas de transformation fibreuse.

Le même aspect fut retrouvé chez le dernier rat qui a pu être examiné cinq mois après le premier aérosol.

SERIE 4.

Six animaux furent soumis à deux séances d'aérosol à quarante-huit heures d'intervalle, et une troisième quatre jours après. Trois rats furent alors pris comme témoins et les trois autres subirent, comme dans la série précédente, un traitement à l'INH au taux de 0,5 cc. d'une solution à 1,5 % trois fois par semaine.

Deux mois après le début du traitement à l'INH soit soixante-douze jours après le premier aérosol, la seule anomalie observée chez un témoin consistait en un très léger exsudat hémorragique. Il n'y avait en particulier aucune modification de la trame.

Quatre-vingts jours après le premier aérosol les poumons d'un rat traité à l'INH étaient également normaux.

Chez un témoin sacrifié à la même date, on notait une très légère alvéolite. Dans un fragment existait un petit emphysème.

Quatre-vingt-dix jours après la première séance d'aérosol on notait toujours un aspect normal de l'appareil pulmonaire.

Conclusions

De ces quatre séries d'animaux comptant au total dix-neuf rats traités par aérosols de sérum de lapin normal,

jointes pour six d'entre eux à un traitement par l'INH, nous ne pouvons exploiter les résultats que de dix-huit animaux, l'un d'entre eux ayant été porteur d'un cancer pulmonaire.

Nous avons observé deux fois des lésions de type anaphylactique qui peuvent être interprétées comme une maladie du sérum pulmonaire. Malheureusement nous n'avons pu pousser plus loin l'expérimentation dans ce sens.

De ces travaux, il ressort que le sérum de lapin normal ne provoque aucune lésion semblable à celles obtenues par le sérum de lapin immunisé contre le poumon de rat.

Les quelques lésions observées, en particulier l'hypertrophie du système lymphoïde retrouvée chez l'ensemble des animaux traités ou non, paraissent devoir être mises sur le compte des conditions de vie du laboratoire.

Quant au traitement par l'isoniazide, les résultats concordent avec ceux des expériences précédentes. Ce produit n'est à l'origine d'aucune lésion dans le sens de la fibrose pulmonaire.

CHAPITRE IV

ADMINISTRATION AU RAT D'UN MELANGE DE POUMON NORMAL DE RAT ET D'ADJUVANTS DE FREUND (AUTO-IMMUNISATION)

On sait que pour réaliser dans certains cas une auto-immunisation et obtenir des lésions anatomo-pathologiques de ce type, point n'est besoin de procéder à des injections multiples.

Il suffit d'injecter une seule fois l'antigène considéré, à condition de l'associer à une série de substances connues sous le nom d' « adjuvants de Freund ». Cette technique utilisée la première fois par Kabat chez le singe pour réaliser une encéphalomyélite expérimentale dite allergique, a été appliquée à la réalisation d'autres maladies de même type.

L'injection comporte l'antigène sous forme d'un broyat, une substance huileuse et émulsionnante, ainsi qu'un bacille tuberculeux. Les bacilles tuberculeux (nous avons employé comme il est classique du BCG tué par séjour à l'autoclave) provoquent une stimulation immunitaire générale, et une réaction lymphoplasmo-cytaire locale. L'huile ralentit et prolonge la résorption de l'antigène ; Elle augmente en outre la prolifération cellulaire. L'émulsionnant assure la dispersion des fragments antigéniques hydrosolubles dans l'huile. En fait cette interprétation n'est peut-être pas tout à fait exacte.

Ce phénomène a récemment été étudié par Simone Stadtsbaerger dans sa thèse pour l'agrégation consacrée à l'auto-immunisation en pathologie.

Très habituellement cette méthode appliquée à d'autres tissus que le tissu nerveux et la myéline ne donne que des résultats des plus inconstants. Nous avons néanmoins pensé qu'il serait utile d'effectuer un certain nombre d'expériences en employant cette technique dans le cadre des fibroses pulmonaires qui nous intéressent ici.

Technique

Nous avons injecté des rats par voie sous-cutanée avec le mélange suivant :

- 25 cc. de lanoline liquéfiée à 100°,
- 500 mg. de BCG autoclavé à 120° pendant 30 minutes,
- 30 cc. d'huile de paraffine,
- 25 cc. d'une suspension aqueuse de poumon à 5 %.

Nous avons pratiqué une injection unique de 1/2 cc. et nous avons sacrifié nos animaux à intervalles réguliers.

Résultats

Cette technique a été appliquée à deux séries d'animaux que nous envisagerons successivement.

SERIE 1.

Seize rats reçurent sous la peau de la nuque une injection du mélange « pneumo-antigène » préparé ci-dessus. Les sacrifices furent échelonnés sur quatre mois et demi.

On retrouvait de façon constante un certain emphysème plus ou moins important mais en général modéré et cela à partir du quatorzième jour suivant l'injection. Dans l'ensemble, les lésions étaient très minimales. Seuls les parenchymes pulmonaires de trois animaux tués respectivement quarante-cinq jours, cinquante-neuf et cent trente-sept jours après

l'injection, présentaient des modifications de la trame. Chez le premier il s'agissait d'une hypertrophie en îlots épars, le second était porteur de petits nodules inflammatoires localisés, répartis dans une trame conjonctive hypertrophiée dans son ensemble, quant au troisième, on y observait une fibrose modérée en certains points seulement.

SERIE 2.

Cinq rats furent soumis au même traitement que la série précédente. Quatre furent pris comme témoins.

Deux mois après l'injection, l'examen anatomo-pathologique du parenchyme pulmonaire d'un animal se révélait normal ; cependant, en un endroit, on notait un épaississement des cloisons. Un autre prélèvement chez le même animal montrait une alvéolite disséminée. Il n'y avait ni parasite, ni corps étrangers.

Chez un témoin de la même date l'examen révélait un léger épaississement des cloisons sans fibroblastes ni sclérose pulmonaire.

Deux mois et demi après, un autre animal était porteur d'un poumon emphysémateux avec, par endroits, une trame assez épaisse alors que chez un témoin sacrifié à la même date, la trame était également épaissie et quelques alvéoles soufflées avec une réaction des parois.

Après onze semaines, l'appareil pulmonaire d'un autre rat était également porteur d'une hypertrophie des cloisons mais existait de surcroît une ébauche de sclérose péribronchique.

Au troisième mois, on retrouvait un emphysème marqué, une certaine hypertrophie des cloisons.

Conclusions

L'injection du mélange pneumo-antigène a donc porté sur vingt et un rats. Il apparaît qu'aucune lésion nette et indiscutable n'a pu être retenue. En effet, les rats traités ont présenté, semble-t-il, un certain degré d'emphysème mais en aucun cas nous n'avons rencontré chez ces animaux de modifications du tissu intersticiel suffisantes pour que l'on puisse leur accorder une valeur, en particulier très peu d'épaississement des cloisons. De plus, les mêmes

lésions minimales qui étaient observées chez les rats traités, existaient également chez les témoins vivant dans des conditions identiques à celles des rats traités.

Nous pensons que ces lésions emphysémateuses peuvent être dues à l'âge de nos animaux, et les quelques cas d'alvéolite œdémateuse à des conditions inhérentes au sacrifice. A l'issue de cette expérience avec le mélange pneumo-antigène nous avons tenté de doser les anticorps, à l'exemple de Robert Burrel, en supposant toutefois qu'ils existaient. A cet effet nous avons essayé de préparer un antigène valable pour effectuer une réaction de déviation du complément. Nous avons successivement préparé cet antigène de deux façons :

a) Nous avons fait un broyat de poumon dans du sérum physiologique, dont nous avons éliminé les gros fragments. Nous n'avons obtenu aucun résultat avec cet antigène.

b) Nous avons alors repris du poumon de rat. Nous avons réalisé une extraction par l'alcool, puis par l'acétone. Nous rejetâmes alors ce que nous avions obtenu. Le parenchyme pulmonaire fut à nouveau traité par l'alcool pour obtenir un extrait alcoolique destiné à être employé comme antigène.

L'une et l'autre de ces préparations ne nous ont rien donné. Les résultats ayant été négatifs nous n'avons pas jugé utile de pénétrer dans les détails de la technique. D'autres recherches sont en cours à l'institut Pasteur de Lyon. Il est toutefois possible que la négativité de l'expérimentation, de l'intradermo-réaction et des travaux de mise en évidence des anticorps, soit le fait de l'absence pure et simple d'auto-anticorps ; le mélange que nous avons appelé « pneumo-antigène » n'ayant peut-être pas eu les qualités antigéniques que nous supposions vis-à-vis d'un organisme homologue. Il n'y a là d'ailleurs rien de surprenant car cette technique des adjuvants de Freund appliquée à d'autres tissus que le tissu nerveux ou la myéline obtient des résultats des plus inconstants.

Mais avant de pouvoir affirmer cela, il conviendrait de continuer cette expérimentation en faisant varier divers facteurs, en particulier le mode d'administration. Nous avons en effet injecté le mélange sous la peau de la nuque alors que Robert Burrell avait pratiqué des injections intrapéritonéales. Cet auteur accorde d'ailleurs une grosse importance au lieu d'injection. D'autre part, il faudrait varier la composition du mélange pneumo-antigène à l'exemple de l'auteur sus-cité en employant soit de vieille tuberculine soit des poumons tuberculeux.

CHAPITRE V

ADMINISTRATION AU RAT D'UNE SUSPENSION DE POUMON NORMAL DE RAT (AUTO-IMMUNISATION)

N'étant parvenu, ni à obtenir des lésions pulmonaires chez le rat par l'injection de notre mélange pneumo-antigène, ni à doser les anticorps dont nous nous supposions avoir provoqué la formation, nous avons poursuivi l'expérimentation en traitant des rats par injections multiples d'une suspension de poumon normal homologue à 5 %. Par cette méthode, Robert Burrell ne parvint pas à mettre en évidence d'anticorps. Nous avons tenu à vérifier si un tel traitement provoquerait des pneumopathies chez nos animaux, dans le sens de la fibrose.

La technique extrêmement simple consista à faire un broyat de parenchyme pulmonaire, à le diluer dans du sérum physiologique pour obtenir un produit injectable. Nous fabriquâmes ainsi une suspension à 5 %. Cette préparation fut administrée aux animaux en injection sous-cutanée à raison de trois injections par semaine. Au fur et à mesure du traitement, des rats furent sacrifiés et leur parenchyme pulmonaire examiné microscopiquement.

Trois séries comportant respectivement cinq, cinq et sept animaux furent ainsi traités.

Les rats furent sacrifiés dans des délais allant de dix jours à six mois après le début du traitement.

Nous ne retracerons pas l'évolution anatomo-pathologique car les lésions observées étaient extrêmement minimales.

Chez dix de nos animaux existait un discret emphysème. D'autre part une alvéolite œdémateuse localisée, parfois

diffuse, était observée onze fois. Une seule fois les cloisons étaient indiscutablement épaissies d'une manière disséminée. Enfin chez deux de nos animaux il n'y avait absolument rien de remarquable. A noter que ces deux animaux avaient été sacrifiés au quatrième et sixième mois de traitement donc à une date avancée de l'évolution.

En somme les injections d'une suspension de poumon de rat à 5 % ont été pratiquées sur dix-sep rats. Nous escomptions provoquer des modifications de la trame dans le sens de la fibrose pulmonaire, or une seule fois nous avons eu un épaississement fibreux des cloisons qui était incontestable, chez les autres animaux n'existait qu'une légère alvéolite œdémateuse quasi constante, ou une discrète hyperplasie lymphoïde ou encore un léger emphyseme.

Autant de lésions dont nous ne tiendrons pas compte, l'alvéolite représentant vraisemblablement un phénomène agonique.

Nous pourrions donc déduire de ce qui précède que l'administration au rat d'une suspension de tissu pulmonaire homologue normal n'est pas responsable de lésions de fibrose par auto-immunisation. De plus, comme dans l'expérimentation avec le mélange pneumo-antigène, nous avons essayé de mettre en évidence des anticorps également par déviation du complément, sans y parvenir, ce qui semble en accord avec l'absence de lésions antomopathologiques. Nos résultats sont donc ici en parfait accord avec les travaux de Robert Burrell. D'ailleurs nous aurions été pour le moins surpris qu'un organisme élabore des anticorps, vis-à-vis de l'un de ses constituants parfaitement normal.

CHAPITRE VI

SYNTHESE ET DISCUSSION DE NOS RESULTATS

On a souvent invoqué le mécanisme d'auto-immunisation dans la pathogénie obscure de certaines maladies.

John Read, en particulier, a été l'un des promoteurs de cette conception dans le domaine des fibroses pulmonaires. Il a pensé que l'on pouvait reproduire chez l'animal, le rat en l'occurrence, une maladie pulmonaire semblable en tous points au syndrome d'Hamman-Rich. Pour cela il a injecté par voie intratrachéale à des rats, du sérum de lapins préparés par des injections répétées d'extraits de poumon de rat.

D'autre part Robert G. Burrell et Melvin S. Rheins firent subir un traitement à des rats par injections intrapéritonéales d'extraits de poumons homologues soit tuberculeux, soit normaux, seuls ou mélangés à de la vieille tuberculine. Ils mirent alors en évidence des anticorps anti-poumon de rat par une réaction de déviation du complément. Les anticorps existaient dans tous les cas sauf dans celui de l'injection de poumon normal ; et leur taux était en rapport avec l'importance des lésions organiques. Ce sont les travaux de ces auteurs qui ont été le point de départ de nos expériences.

1. Nous avons injecté à des rats de race Whistar un antigène pulmonaire de même espèce mélangé à des adjuvants de Freund qu'il est classique d'utiliser pour la production d'encéphalomyélites dites allergiques.

Les poumons des rats sacrifiés à des intervalles de temps variables, ne présentaient que des lésions discrètes

sans caractères précis et en particulier il n'y avait pas de sclérose intersticielle importante.

2. Des rats ont reçu par aérosols de fréquence et de durée variables du sérum de lapin antipoumon de rat. Les lapins ont été préparés par des injections répétées d'extraits de poumon de rat.

Pour un certain nombre d'animaux nous avons obtenu des lésions que nous croyons très valables. Nous avons à l'exemple de John Read saisi les différents stades d'une évolution anatomo-pathologique dans les poumons des animaux. Elle consiste au début en une infiltration cellulaire abondante à prédominance mononucléaire qui disparaît en laissant derrière elle une fibrose plus ou moins importante des cloisons alvéolaires allant parfois jusqu'à la destruction de la lumière alvéolaire. Nous croyons pouvoir dire que nos lésions bien que moindres que celles de John Read ont une valeur supérieure, notre technique ayant éliminé le facteur traumatique.

3. Dans l'expérience précédente un certain nombre d'animaux ont reçu des injections d'isoniazide. Contrairement à ce que nous attendions, ce produit non seulement n'a pas favorisé l'apparition de la fibrose mais semble l'avoir quelque peu retardée.

4. Des rats ont reçu par injections sous-cutanées, en nombre important, une suspension de poumon homologue à 5 %.

Les sacrifices des animaux furent échelonnés dans le temps, chez aucun de nos rats nous avons obtenu de fibrose. Tout au plus, nous avons observé une alvéolite œdémateuse trop minime pour en tenir compte et vraisemblablement à rejeter parmi les phénomènes post-mortem.

Enfin nous avons réalisé des expériences témoins afin d'être sûrs de la valeur des lésions observées. C'est ainsi que nous avons pu nous assurer que les aérosols de sérum

de lapin normal administrés à des rats n'étaient à l'origine d'aucune lésion.

De plus, nous avons à intervalles réguliers sacrifié des rats de l'élevage vivant dans les mêmes conditions que nos rats traités afin de vérifier l'état de leur parenchyme pulmonaire.

En somme nous avons voulu créer des phénomènes immunotoxiques au niveau du poumon du rat de deux façons :

1° D'abord en apportant au niveau du parenchyme pulmonaire du rat des anticorps antipoumons hétérologues et nous croyons pouvoir les rendre responsables des lésions de fibrose intersticielle pulmonaire disséminée que nous avons observées. Cependant notre étude ne permet pas d'affirmer que le conflit antigène-anticorps est absolument le seul en cause dans la genèse de ces lésions et qu'il peut être retrouvé à l'origine de tous les cas.

2° Ensuite, nous avons tenté de provoquer l'apparition de ces mêmes lésions de fibrose pulmonaire intersticielle par des anticorps antipoumons homologues. Ni le mélange pneumo-antigène, ni la suspension de poumon normal ne nous ont permis d'obtenir de lésions. Chez ces animaux nous avons voulu mettre en évidence à l'exemple de Robert G. Burrell, les anticorps antipoumon sans y parvenir. Comme nous l'avons signalé plus haut, il conviendrait d'approfondir encore cette expérimentation. Toutefois, le fait que nous n'ayons obtenu aucune lésion ni aucun anticorps n'est pas à priori surprenant puisque nous avons injecté dans les deux expériences des extraits de poumons normaux, et l'on peut penser que les résultats positifs de Robert Burrell soit le fait d'anticorps ordinaires ayant survécu aux divers traitements des sérums que nous avons exposés dans la première partie de notre travail.

Il semble donc que le principe d'Erlich « Horror auto-toxicus » est respecté et que l'organisme ne lutte pas

contre l'un quelconque de ses constituants normaux réinjecté en un endroit aberrant ; même joint à des substances réputées habituellement pour favoriser la création d'anticorps.

Il faudrait reprendre cette expérimentation avec des injections de poumons lésés soit par le bacille de Koch comme Robert G. Burrell, soit par un autre processus pathologique, l'auto-antigène se conduisant alors comme un hétéro-antigène. Il est possible qu'alors nous obtiendrions des lésions, les anticorps formés étant spécifiques des cellules lésées mais pouvant réagir avec les cellules saines grâce à la communauté de quelques groupements haptènes.

En somme.

Sans apporter de faits absolus, notre expérimentation ayant provoqué des fibroses pulmonaires par le processus immunologique classique, contribue à démontrer que l'on peut incriminer un conflit antigène-anticorps dans la genèse des fibroses pulmonaires. Toutefois nous ne pouvons préjuger pour le moment du mode d'apparition de ses anticorps ; l'organisme paraissant respecter ses propres constituants, lorsqu'il sont normaux du moins.

Il semble donc que l'importance que les divers auteurs accordent à la théorie encore hypothétique d'une auto-immunisation soit justifiée. Mais il ne faut point perdre de vue que la distance est très grande des phénomènes autotoxiques aux processus immunologiques classiques ; et la simple analogie ne peut suffire pour admettre l'existence d'une auto-immunisation, qui, si elle existe, ne repose vraisemblablement pas sur les anticorps vrais, étant admis que ce terme désigne une globuline spécifiquement dirigée contre l'antigène responsable de son élaboration dans l'organisme.

La démonstration de ce processus physiopathologique reste encore à faire. Jusqu'à ce jour les recherches se sont heurtées à deux problèmes :

— d'une part, la mise en évidence des anticorps. Il est probable que leur présence soit un fait inconstant sinon exceptionnel ;

— d'autre part l'interprétation du mode d'apparition de ces anticorps. Aucun des trois mécanismes d'auto-immunisation décrits par Simone Stadtsbaerger n'a pu être prouvé.

Le seul fait semblant acquis pour le moment est donc que si des auto-anticorps pouvaient apparaître dans un organisme, le conflit antigène-anticorps serait susceptible de provoquer des lésions au niveau des tissus correspondants.

CONCLUSION

A. — 74 cas de fibrose intersticielle pulmonaire diffuse ou syndrome d'Hamman-Rich ont été à ce jour publiés.

1. Ce syndrome d'Hamman-Rich ou fibrose pulmonaire intersticielle diffuse est une maladie d'évolution progressive et aboutissant à l'insuffisance cardiaque droite.
2. Son étiopathogénie encore obscure a donné lieu à l'émission de diverses hypothèses. On a successivement invoqué une origine bactérienne, virale ou rickettsienne, allergique, familiale. Ces dernières années les études se sont surtout portées dans le domaine des phénomènes immunitaires qui ont fait l'objet d'une expérimentation personnelle dans cet ouvrage.

B. — Notre expérimentation se divise en trois parties.

- a) 21 rats ont été traités par une injection unique de 1/2 cc. d'un mélange de poumon homologue et d'adjuvants de Freund. Nous avons obtenu chez la plupart de l'emphysème mais aucune modification caractéristique de la trame pulmonaire.
- b) 30 rats ont subi des aérosols de sérum de lapin anti-poumon de rat. Après une phase d'infiltration cellulaire, nous avons vu évoluer des lésions de fibroses pulmonaires d'importance variable. Le délai d'apparition de cette fibrose a été allongé par un traitement à l'isoniazide.

- c) 17 rats ont été soumis à un traitement par injection sous-cutanée d'une suspension de poumons homologues. Cette expérience a duré six mois. Nous n'avons observé à l'issue aucune modification de la trame pulmonaire.
- d) Toutes nos expériences ont comporté des animaux témoins vivant dans les mêmes conditions que les rats traités et prélevés au même élevage.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. GIRARD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Septembre 1960

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERTOYE (A.) et VIALIER (J.). — Y a-t-il des fibroses pulmonaires d'origine virale ou rickettsienne. *Rev. Lyon. de Méd.*, 15-3-1959.
2. BROCK (B.-L.). — Discussion on paper by Peabody et al., *Dis. Chest.*, 1950, 18, 343.
3. ROBERT (G.), BURRELL and MELVIN (S.) RHEINS. — Production of antilung substances in rabbits by homologous tuberculous tissue antigens. *Am. Rev. Tuberc.*, 78, 1958, p. 259.
4. CARABASI (R.-J.). — One case of diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Am. Rev. Tub.*, 1959 (in press).
5. COX (T.-R.) et KOHL (J.-M.). — Diffuse fibrosis insterticial pneumonitis of the lungs. *Am. J. Cl. Path.* ; 1952, 22, 770.
6. DONIACH (I.), MORRISON et STEINER (R.-I.). — Lung changes during hexamethoniumtherapy for hypertension. *Brit. Heart J.* ; 1954, 16, 101.
7. EYQUEM (A.). — Immuno- pathologie clinique et expérimentale. *Le concept d'anticorps. I.P. Paris* ; 1959.
8. FEINSTEIN (A.-R.) and PETERSDORF (R.-G.). — The clinical significance of hypergammaglobulinemie : I/Diagnostic, implications. *Ann. Int. Med.* ; 1956, 44, 899.
9. HAMMAN (L.) and RICH (A.-R.). — Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Tr. Am. Climatol.* ; 1935, 51, 154-163.
10. HAMMAN (L.) and RICH (A.-R.). — Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull. Johns Hopkins Hospital* ; 1944, 74, 177-212.
11. HEPPLESTON (A.-G.). — Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Thorax* ; 1951, 426-432.
12. KOURILSKY (R.), DECROIX (G.), Mme VERLEY, VOISIN (G.). — La fibrose pulmonaire intersticielle diffuse primitive (Syndrome d'Hamman-Rich). A propos d'une observation personnelle *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac.* ; Tome 13, n° 6, 1959.

13. LEWINSKY (L.). — Cas. lek. ces. ; 1953, 92-93, p. 976.
14. MARIE (J.), SEE (G), SALET (J.). — *Archives françaises de pédiatrie* ; 1957, XIV, p. 799.
15. MORROW (J.-D.), SCHROEDER (H.-D.) et PERRY (H.-M.). — Studies in the control of hypertension by hyplex : Toxis reaction and side effects circulation ; 1953, 8, 129.
16. PEABODY (J.-W), BUECHNER (H.-A.) et ANDERSON (A.-E.). — An analysis of surend concept and a report of precipitous deaths following cortisone ant corticotrophine (ACTH) withdraval. *A.M.A. Arch. Inter. Med.* ; 1953, 92, 806-825.
17. PEABODY (H.-D.), MOERSH (H.-J.) et EDWARDS (J.E.). — Clinically indeterminial pulmonary fibrosis a pathologic study. *J. Thorac. Surg.* ; 1951, 21, 519.
18. PEABODY (J.-W), PEABODY J.W.) Junior, HAWES (E.-W.) et HAYES (E.-X. jr). — Idiopathic pulmonary fibrosis its occurents in identical Ewin sisters. *Dis. of Thorax* ; 1950, 18, 330.
19. READ (J.). — The pathological changes produced by antilung serum. *The journal of pathology and bacteriology* ; octobre 1958 ; Vol. LXXVI, n° 2.
20. READ (J.) and HOLLAND (R.-A.-B.). — Hamman-Rich Syndrome treated with cortisone (*in press*).
21. READ (J.). — The pathogenesis of the Hamman-Rich syndrome *Am. Rev. Tuberculosis* ; 78, p. 353, 1958.
22. RUBIN (E.-H.), KAHN (B.-S.), and PECKER. — Diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Ann. Int. Med.* ; 1953, 92, 606.
23. STADTSBAERGER Simone. — Thèse pour l'agrégation 1959. Université Catholique de Louvain. Laboratoire de Bactériologie.
24. WILDBERGER (H.-L.) and BARCLAY (W.-R.). — Diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Ann. Int. Med.* ; 1953, 43, 1127.

TABLE DES MATIERES

Introduction	15
--------------------	----

Première Partie : Données générales.

<i>Chapitre I</i> : Données apportées par la clinique et l'anatomo-pathologie	19
<i>Chapitre II</i> : Hypothèses étiologiques et pathogéniques	23
<i>Chapitre III</i> : Conception immunitaire des scléroses pulmonaires et de la maladie d'Hamman-Rich	29

Deuxième Partie : Expérimentation personnelle.

<i>Chapitre I</i> : Plan général de l'expérimentation ..	41
<i>Chapitre II</i> : Réalisation de pneumopathies par un sérum antipoumon de rat préparé chez le lapin. Hétéro-immunisation	43
<i>Chapitre III</i> : Administration de sérum de lapin normal au rat par aérosols	51
<i>Chapitre IV</i> : Administration au rat d'un mélange de poumon normal de rat et d'adjuvants de Freund. Auto-immunisation	55

<i>Chapitre V</i> : Administration au rat d'une suspension de poumon normal de rat. Auto-immunisation	61
<i>Chapitre VI</i> : Synthèse et discussion de nos résultats	63
Conclusions	69
Bibliographie	71

